

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 535 203

(21) N° d'enregistrement national : 82 18096

(51) Int Cl³ : A 61 K 31/56, 31/195.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 28 octobre 1982.

(71) Demandeur(s) : JEAN Daniel et CARIEL Léon. — FR.

(30) Priorité

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 18 du 4 mai 1984.

(72) Inventeur(s) : Daniel Jean et Léon Cariel.

(60) Références à d'autres documents nationaux appartenus :

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Orès.

(54) Nouvelle composition thérapeutique à base d'une association d'un acide aminé avec un triterpène et son procédé de préparation.

(57) La présente invention est relative à une nouvelle composition à base d'une association d'un acide aminé avec un triterpène.

Cette composition se caractérise en ce que l'acide aminé est constitué par la β -alanine et le triterpène par l'acide ursolique.

Médicament anti-sudoral efficace et inoffensif.

FR 2 535 203 - A1

1

La présente invention est relative à une nouvelle composition thérapeutique à base d'une association d'un acide aminé avec un triterpène.

Il y a quelques années (cf notamment le Brevet Français 2 152 365) on a préconisé l'application des acides triterpéniques et notamment des acides oléanolique, hédérogénique et ursolique en tant que modificateurs de la synthèse des protéines et plus spécialement du collagène.

On sait également que certains acides aminés qui n'existent pas dans les protéines tout en apparaissant dans différentes cellules et dans divers tissus sous forme libre ou combinée, sont des précurseurs importants ou des intermédiaires métaboliques. Ainsi l'homocystéine et l'homosérine sont des intermédiaires du métabolisme des amino acides; la citrulline et l'ornithine sont des intermédiaires dans la synthèse de l'arginine, la β -alanine est le précurseur d'une vitamine à savoir l'acide pantothénique. La β -alanine est d'ailleurs largement utilisée en tant qu'inhibiteur (non hormonal) des bouffées de chaleur de la ménopause.

Les Demandeurs, après plusieurs années de recherches d'un traitement efficace contre l'hyperhidrose, ont trouvé que l'association d'acide ursolique avec la β -alanine constitue un médicament remarquable pour le traitement de l'hyperhidrose.

L'hyperhidrose se manifeste comme étant une production exagérée de sueur eccrine sans modifications anatomiques ou physiologiques des glandes sudoripares. Cette affection relativement fréquente débute aux environs de la puberté pour s'atténuer après quarante ans. Cette transpiration anormale abondante qu'elle soit dimidiée, générale ou localisée (palmaire, plantaire, axillaire, etc ...) est très gênante et parfois même dangereuse. En effet, elle aboutit souvent à des macérations qui sont fréquentes surtout sur les régions plantaires. Ces macérations peuvent se surinfecter soit par des bactéries soit par des agents mycosiques.

Elles peuvent donner lieu à des poussées de dysidrose. Les surinfections et eczémas de contact qui résultent de l'hyperhidrose ont en outre fréquemment un retentissement psychique et/ou professionnel important chez les sujets 5 qui en sont atteints.

Actuellement la thérapeutique médicale préconisée est basée soit sur des traitements locaux comme les sels d'aluminium, les aldehydes, la méthénamine, soit sur des traitements généraux comme les tranquillisants et surtout 10 les anti-cholinergiques.

Si le traitement local est efficace dans les hyperhidroses modérées (encore faut-il qu'il soit suivi avec persévérance), il a un caractère uniquement suspensif et il est inefficace pour le traitement des hyperhidroses importantes. En ce qui concerne les traitements généraux (à base 15 notamment de diazepam, de phenobarbital, de belladone, de phenylsulfate, de diphenanil ou "Prantal" ou "Probanthine") leurs indications sont limitées en raison des effets secondaires, notamment pour les anti-cholinergiques.

La présente invention a en conséquence pour but de 20 pourvoir à un antisudoral efficace et inoffensif qui répond mieux aux nécessités de la pratique que les produits visant au même but antérieurement connus, notamment en ce qu'il est totalement dépourvu d'effets secondaires tout en étant 25 parfaitement actif contre toutes les formes d'hyperhidroses aussi bien saisonnières que permanentes.

La présente invention a pour objet une nouvelle composition thérapeutique à base d'une association d'un acide aminé non essentiel avec un triterpène caractérisé 30 en ce que l'acide aminé est constitué par la β -alanine et le triterpène par l'acide ursolique.

Suivant un mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention le rapport pondéral acide ursolique / β -alanine est compris entre 5/1 à $\frac{1}{0,1}$.

La présente invention est également relative à un 35

procédé de préparation d'un des constituants de la nouvelle composition à savoir l'acide ursolique.

L'acide ursolique est normalement extrait à partir de la Sauge (*Salvia Officinalis*) un sous-arbrisseau de la famille des Labiéees très riche en acide ursolique. On procède généralement par décoction des feuilles de sauge dans l'alcool dénaturé à 90° (cf notamment le Brevet Français 2.151365 déjà cité).

Les Demandeurs ont perfectionné cette méthode d'extraction. Le nouveau procédé mis au point se distingue en ce que, avant d'extraire l'acide ursolique on procède à une purification préalable en éliminant par un solvant approprié les cires, les chlorophyles, les caroténoïdes et l'huile essentielle contenus dans les feuilles de sauge.

Tous ces produits gênent considérablement l'extraction ultérieure de l'acide ursolique, aussi bien qualitativement que quantitativement.

Suivant un mode de réalisation avantageux du procédé objet de la présente invention l'extraction de purification est opérée à l'aide d'ether de pétrole et l'extraction ultérieure de l'acide ursolique est effectuée à l'aide d'un solvant pris dans le groupe qui comprend le chloroforme, l'acétate d'éthyle, l'éther éthylique, l'acetonitrile, le cyclohexanol, le butanol, l'acétone, l'éthanol et le méthanol.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention les feuilles de *Salvia Officinalis* préextraites par l'ether de pétrole sont séchées afin d'éliminer toutes traces de ce solvant.

Selon un autre mode de réalisation particulièrement avantageux du procédé objet de la présente invention la purification de l'acide ursolique se fait par recristallisations successives dans le solvant d'extraction en présence de charbon actif.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront de

la description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de préparation de constituants de la composition conforme à la présente invention ainsi qu'à un compte-rendu clinique.

Il doit être bien entendu, toutefois, que les exemples et comptes-rendus sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

Exemples de préparation de l'acide ursolique.

EXEMPLE 1

1 kilogramme de feuilles sèches de *Salvia officinalis* est pulvérisé rapidement et grossièrement dans un broyeur à couteaux. Après tamisage, pour éliminer les particules les plus fines on procède à une percolation à chaud par de l'éther de pétrole jusqu'à épuisement. La poudre, séparée par tamisage est étalée puis séchée à l'air libre pendant 24 heures. La plante est ensuite humectée par 2 litres d'acétone à température ambiante, et mise à gonfler pendant une dizaine d'heures.

Puis la poudre et l'acétone ainsi mélangés sont additionnés de 8 litres d'acétone et soumis à une ébullition de 2 heures à reflux. L'acétone chargée est ensuite éliminée par tamisage. On réitère l'opération 4 fois supplémentaires par 10 litres d'acétone en collectant les fractions acétoniques successives.

Ces fractions mélangées sont concentrées à un volume de 1 litre puis l'extrait acétonique est filtré à ébullition sur entonnoir chauffant.

L'extrait est placé à refroidir dans un bain d'eau froide pendant 24 heures à 4°C.

Au bout des 24 heures, on constate un précipité mélangé à des cristaux, que l'on filtre sur bûchner.

La phase liquide est concentrée à un volume de 200 ml et l'opération précédente est reconduite sur ces 200 ml.

Les phases solides sont réunies et lavées par 2 litres d'un mélange chloroforme - éther de pétrole : 1 - 2.

5 Puis on opère quatre recristallisations successives dans le volume minimal d'acétone en présence de 5 grammes de charbon actif.

Le produit final, d'un blanc grisâtre à l'état sec, titre 97 % en acide ursolique.

EXEMPLE 2

10 Un kilogramme de feuilles sèches de Salvia officinalis est pulvérisé comme dans l'exemple 1, on procède à une percolation à chaud par de l'éther de pétrole jusqu'à épuisement. La poudre, séparée par tamisage, est étalée puis séchée à l'air libre pendant 24 heures.

15 On opère alors quatre décoctions successives par dix litres d'acétate d'éthyle à reflux pendant 2 heures.

Les fractions liquides sont séparées par tamisage puis évaporées à sec. Le résidu est de 164 g.

20 Ce résidu résineux est repris à reflux par un litre d'acétone que l'on filtre bouillant sur un entonnoir chauffant.

On refroidit la liqueur acétonique dans un bain d'eau froide pendant 24 heures à + 4°C.

25 Les cristaux obtenus sont filtrés sur Büchner et recristallisés deux fois dans un minimum d'acétone puis une fois dans 200 ml d'acide acétique cristallisable et enfin une fois dans 200 ml d'éthanol à 60°.

Toutes ces recristallisations ont lieu en présence de 5 g. de charbon actif.

30 On obtient après séchage 58 g de cristaux blancs qui titrent 98 % en acide ursolique.

35 La composition conforme à la présente invention peut se présenter sous forme de comprimés, gélules, cachets, suppositoires, capsules, suspensions injectables ou buvables.

Dans le cas de préparations destinées à la voie

parentérale les cristaux de deux composants de l'association sont soumis à un broyage colloïdal afin de réduire la taille des particules à 5 nm. La stérilisation peut s'effectuer par la chaleur sèche, les deux substances présentant une bonne stabilité à la chaleur.

Les doses thérapeutiques sont de 100 à 200 mg par prise, 3 fois par jour, pour la forme la plus fréquemment utilisée, à savoir la gélule.

COMPTE-RENDU CLINIQUE

La composition conforme à la présente invention a été testée sur 23 sujets, âgés de 27 à 64 ans (14 femmes et 9 hommes), souffrant d'hyperhidrose généralisée ou localisée.

La posologie a été de 3 gélules par jour, de 150 mg chacune, en 3 prises, à intervalle régulier, durant 10 jours consécutifs. (chaque gélule contenant 100 mg d'acide ursolique et 50 mg de β -alanine). La tolérance a été parfaite. Aucun incident ou accident n'a été observé, aucun effet marginal n'a été signalé.

La rémission du symptôme a été complète dans tous les cas, au cours des trois premiers jours de traitement. Dans onze cas ce résultat favorable s'est maintenu plus d'un an. Dans les autres cas la sédation a été transitoire, de six semaines à 3 mois, nécessitant une nouvelle cure de 10 jours, renouvelée une troisième fois avec succès chez cinq sujets traités.

La supériorité de ce produit sur les médicaments habituellement utilisés (anticholinergiques, barbituriques, tranquillisants), est indiscutable. Les effets de ces derniers sont inconstants, partiels et souvent grevés d'effets secondaires (assèchement des sécretions salivaires, somnolence, vertiges, constipation, tachycardie, midriase, dysurie, nausées, vomissements, céphalées, réactions allergiques ou anaphylactiques cutanées).

Au cours du traitement clinique les Demandeurs ont également constaté une action surprenante de la nouvelle composition conforme à la présente invention contre le larmoiement permanent.

Cinq cas de larmoiement permanent rebelle à toutes les thérapeutiques locales habituelles ont été traités en milieu ophtalmologique, avec un succès total. Dose :
3 gélules de 150 mg (100 mg d'acide ursolique et 50 mg de
5 β-alanine) par jour durant 10 jours.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite; elle en embrasse au contraire toutes
10 les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écartez du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

REVENDICATIONS

1. Nouvelle composition thérapeutique à base d'une association d'un acide aminé non essentiel avec un triterpène caractérisé en ce que l'acide aminé est constitué par la β -alanine et le triterpène par l'acide ursolique.
2. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que le rapport pondéral acide ursolique/ β -alanine est compris entre 5/1 à $\frac{1}{0,1}$.
3. Procédé de préparation de l'acide ursolique, l'un des constituants de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, lequel procédé est caractérisé en ce que avant d'extraire l'acide ursolique à partir des feuilles de sauge qui le contiennent on procède à une purification préalable en éliminant par un solvant approprié les cires, les chlorophyles, les caroténoïdes et l'huile essentielle contenus dans les feuilles de sauge.
4. Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que l'extraction de purification est opérée à l'aide d'éther de pétrole et l'extraction ultérieure de l'acide ursolique est effectuée à l'aide d'un solvant pris dans le groupe qui comprend le chloroforme, l'acétate d'éthyle, l'éther éthylique, l'acétonitrile, le cyclohexanol, le butanol, l'acétone, l'éthanol et le méthanol.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 et 4 caractérisé en ce que les feuilles de *Salvia officinalis* préextraites par l'éther de pétrole sont séchées afin d'éliminer toutes traces de ce solvant.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 5 caractérisé en ce que la purification de l'acide ursolique se fait par recristallisations successives dans le solvant d'extraction en présence de charbon actif.